



Д. А. ЛЕОНТЬЕВ

*Д. А. Леонтьев, заместитель директора по научной работе, начальник отдела валидации и стандартных образцов Государственного предприятия «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», кандидат фармацевтических наук*

## Национальная система фармацевтических стандартных образцов лекарственных средств в Украине

Стандартные образцы (СО) играют ключевую роль в обеспечении качества на протяжении всего «жизненного цикла» лекарственного средства (ЛС) — начиная от его разработки и заканчивая контролем качества ЛС на рынке страны. Именно СО обеспечивают контроль качества на современном уровне: они необходимы для определения подлинности ЛС (т.е. выявить фальсификат), определения количественного содержания действующего вещества и содержания нежелательных примесей (т.е. подтвердить эффективность и безопасность ЛС). В соответствии с современными требованиями в фармации используются следующие виды СО [6]:

**СО, используемые непосредственно для проведения анализа ЛС:**

- официальные (отраслевые) СО — фармакопейные СО (ФСО). Используются для проведения официальных анализов и для аттестации вторичных (рабочих) СО (РСО);
- РСО — СО предприятия. Калибруются по ФСО и используются только для поточных анализов в пределах лаборатории.

**СО, используемые для обеспечения качества результатов анализа:**

- тестовые образцы (ТО) — для проведения программ профессионального тестирования (ППТ) лабораторий, т. е.

для независимой внешней оценки качества работы лаборатории;

- СО, используемые для проведения валидации аналитических методик — для прямых методов анализа, которые не предусматривают использование СО в рутинном анализе (титриметрия, рефрактометрия и др.);
- внутрилабораторные образцы контроля качества работы лаборатории (используются для периодического внутрилабораторного тестирования как элемент системы обеспечения качества результатов анализа);
- образцы контроля качества результатов анализа (используются в рутинном анализе каждый раз при выполнении анализа);
- СО для квалификации оборудования.

Таким образом, СО в фармацевтическом секторе обеспечивают единство измерений, что, в свою очередь (при наличии контроля за аналитическими приборами, методиками, квалификацией персонала и пр.), обеспечивает так называемую **прослеживаемость** результатов анализа, то есть реализацию принципа: *результаты анализа, выполненные в различное время в различных местах, должны давать одно и то же заключение о качестве ЛС*. Контроль качества ЛС без использования СО на современном уровне невозможен.

Система фармацевтических СО, принятая в СССР [5], существенно отличалась от таковой в странах, где действуют правила Надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice, GMP) и не могла обеспечить современные требования к фармацевтическим СО [3]. Кроме того, на момент распада СССР система фармацевтических СО в Украине отсутствовала.

Украина в сфере фармации взяла курс на гармонизацию с Европейским сообществом. Это потребовало создания системы фармацевтических СО, отвечающей требованиям GMP и практике передовых фармакопей мира.

### Создание системы ФСО Государственной Фармакопей Украины

Первоочередным и наиболее важным шагом являлось создание системы официальных фармацевтических СО — СО Государственной Фармакопей Украины (ФСО ГФУ). ФСО используются для проведения арбитражных анализов и для аттестации локальных СО — РСО, предназначенных для проведения поточных анализов.

Для создания системы ФСО ГФУ потребовалось решение следующих вопросов:

1. Разработка теоретической базы аттестации фармацевтических СО;
2. Разработка требований к максимально допустимой неопределенности результатов анализа для основных фармацевтических испытаний и тестов, что определяет требования к аттестации СО, которые используются в данных испытаниях / тестах;
3. Разработка процедур аттестации ФСО;
4. Разработка системы документации и системы качества, процедур отпуска и системы поддержания ФСО ГФУ;
5. Аттестация и распространение конкретных ФСО ГФУ для обеспечения контроля качества ЛС.

Систематическое решение данных вопросов позволило создать в Украине современную систему ФСО.

Отметим, что система ФСО требует не только достаточно больших материальных затрат на ее создание и поддержание, но и очень высокого научного потенциала. По вопросам аттестации фармацевтических СО сотрудниками Фармакопейного

центра Украины опубликовано более 40 научных статей и тезисов. По вопросам, связанным с аттестацией фармацевтических СО, защищена 1 докторская и 2 кандидатские диссертации, а также проведена апробация еще одной докторской диссертации на сессии Научного совета Национальной академии наук Украины в 2012 г. Только достаточно «сильная» фармакопея в состоянии создать собственную систему ФСО. В странах бывшего СССР первой такая система создана именно украинской фармакопеей. В настоящее время в Российской Федерации идут работы по возобновлению системы ФСО, и Фармакопейный центр Украины по данным вопросам тесно сотрудничает с Федеральным государственным бюджетным учреждением «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ФСО ГФУ в настоящий момент используются в большинстве стран СНГ производителями ЛС, контролирующими лабораториями, а также в предрегистрационных исследованиях.

В настоящее время ФСО ГФУ обеспечивают все виды фармацевтического анализа. Основные направления аттестации ФСО ГФУ:

- для количественного определения в субстанциях / ГЛС (для химических, микробиологических и биологических методов анализа), для идентификации и др. показателей качества (ФСО действующих веществ);
- как примеси действующих веществ (в основном специально синтезированные);
- как растительные маркеры, наработанные Фармакопейным центром Украины из растительного сырья;
- как стандартизованные растительные экстракты (позволяют использовать один суммарный ФСО вместо нескольких индивидуальных растительных маркеров);
- для замещения ФСО, которые использовались в СССР (в основном растительного происхождения);
- для проверки пригодности аналитической системы;
- для другого применения, не описанного в ГФУ (например, стандарт мутности, используемый для визуальной оценки мутности бактериальных взвесей);

- для квалификации аналитического оборудования (фармацевтические испытания / тесты);
- для внутрилабораторного контроля качества результатов измерения.

Создание национальной системы официальных фармацевтических СО имеет огромное значение для Украины по следующим причинам:

- ФСО ГФУ обеспечивают национальную независимость контроля качества ЛС;
- ФСО ГФУ обеспечивают огромную экономию валютных средств.

Отметим некоторые специфические аспекты системы ФСО ГФУ.

**Статус ФСО других фармакопей.** ГФУ была принята следующая концепция ее построения:

- Украина является членом Европейской Фармакопеи (ЕФ), поэтому ГФУ гармонизирована с ЕФ. Национальными (официальными) ФСО в Украине являются эталонные спектры, СО (European Pharmacopoeia chemical reference substances, EP CRS) и стандартные биологические препараты ЕФ (European Pharmacopoeia biological reference preparations, EP BRP) или ГФУ;
- в ГФУ вводятся монографии на готовые ЛС (отсутствующие в ЕФ), с использованием материалов Фармакопеи США (АФ). На использование материалов последней получено соответствующее разрешение. Для данных монографий применяются СО АФ (United States Pharmacopoeia Reference Standard, USP RS) или ГФУ (указывается в соответствующей монографии);
- получено также разрешение на использование материалов Британской Фармакопеи (БФ). Планируется их использовать при разработке монографий ГФУ на готовые ЛС (отсутствующие в ЕФ). Для данных монографий применяются СО БФ (British Pharmacopoeia Reference Standard, BP RS) или ГФУ (указывается в соответствующей монографии).

Ответственность ГФУ состоит в том, что при использовании ФСО ЕФ / ГФУ или СО АФ / ГФУ должно быть получено одно и то же заключение о качестве ЛС (т. е. соответствует оно или не соответствует требованиям спецификации). Отметим, что такая система исключает монополизм в использовании официальных СО.

**Номенклатура ФСО ГФУ.** Фармакопейный центр Украины проводит аттестацию и вводит в действие ФСО ГФУ действующих веществ (и их примесей), в том числе не описанных в фармакопеях, что практически решает вопрос обеспечения официальными СО для контроля качества ЛС, находящихся на рынке Украины. Аттестация проводится по заявке заказчика; в настоящее время такая услуга востребована многими странами СНГ. Возможность оперативной аттестации данных СО (срок выполнения порядка 1 месяца) — важнейшее преимущество ФСО ГФУ. Подобной политики придерживается и АФ: для ЛС, не описанных в ее монографиях, но которые присутствуют на рынке и для которых востребованы СО, имеется банк так называемых аутентичных веществ (т. е. фактически СО, подлинность и чистоту которых гарантирует АФ).

На настоящий момент номенклатура ФСО ГФУ составляет более 500 наименований [2]. Это более, чем в Фармакопее Всемирной организации здравоохранения, и близко к БФ (номенклатура СО крупнейшей в мире АФ составляет около 3000 наименований). Отметим, что номенклатура ФСО ГФУ постоянно расширяется (около 5 новых наименований в месяц).

**Ценовая политика.** Наиболее доступными и недорогими из импортных ФСО являются СО ЕФ — каталожная стоимость большинства составляет EUR 79. Но в ЕФ не описаны готовые ЛС, поэтому подавляющее число СО ЕФ действующих веществ не предназначено для количественного определения, поскольку количественное определение проводится в большинстве случаев титриметрически. Кроме того, большинство СО ЕФ примесей являются технологическими, а не продуктами деградации, именно которые необходимо контролировать в готовых ЛС. Это резко сужает сферу применения ФСО ЕФ для анализа готовых ЛС, что является основной задачей для обеспечения качества ЛС, находящихся на рынке страны.

БФ гармонизирована с ЕФ и для анализа субстанций использует СО ЕФ. В БФ описаны готовые лекарства, поэтому имеются СО БФ для их анализа. Стандартная каталожная стоимость составляет GBP 97 для СО БФ примеси и GBP 111 для СО БФ действующего вещества.

АФ использует собственную систему стандартизации, поэтому для анализа субстанций используются ФСО АФ, отличные от европейских. В АФ также описаны готовые ЛС и имеются СО АФ для их анализа. Каталожная стоимость ФСО АФ действующего вещества обычно составляет USD 204, а ФСО примеси — USD 636 и выше.

Отметим, что при поставке импортных СО в Украину (как и в любую другую страну СНГ) к каталожной стоимости добавляется налог на добавленную стоимость, стоимость поставки, таможенной очистки, процент за оказание услуги (если СО поставляются третьей организацией). В результате стоимость импортных СО может возрасти практически вдвое по сравнению с каталожной. Стоимость большинства ФСО ГФУ действующих веществ составляет UAH 750 без НДС (около USD 87). Список имеющихся ФСО ГФУ представлен на сайте Фармакопейного центра Украины ([www.sphu.org](http://www.sphu.org)).

Проблему проведения анализа с использованием импортных ФСО можно продемонстрировать на примере готового ЛС — клопидогреля (в Украине выпускается несколькими предприятиями). В соответствии с АФ для анализа таблеток необходимы:

- Clopidogrel Bisulfate (125 mg) USD 909;
- Clopidogrel Related Compound A (20 mg) USD 772;
- Clopidogrel Related Compound B (20 mg) USD 772;
- Clopidogrel Related Compound C (20 mg) USD 772.

Учитывая, что ФСО в большинстве случаев предназначены для однократного использования и не хранятся после вскрытия упаковки, затраты на СО для одной серии анализов составят минимально USD 3325 плюс расходы на НДС / доставку / таможенную очистку / оплату расходов поставщика (вплоть до USD 6450). Понятно, что с применением импортных ФСО данный анализ вряд ли будет проводиться при контроле качества ЛС в странах СНГ. В настоящее время аттестованы ФСО ГФУ клопидогреля бисульфата и примеси А и ведется разработка ФСО ГФУ примесей В и С. В случае с клопидогрелем использование ФСО ГФУ позволяет **более чем в 10 раз** снизить затраты на ФСО при проведе-

нии анализа, т.е. фактически сделать их доступным для государственных органов, проводящих контроль качества ЛС на рынке страны.

Несмотря на столь высокую цену импортных ФСО, практически все фармакопей дотируют их. Стоимость коммерчески доступного реактива может быть существенно выше соответствующего ФСО. Особенно это касается СО примесей действующих веществ и маркеров растительного сырья / препаратов из него. Например, по каталогу Sigma-Aldrich стоимость 1 мг гиперозида составляет EUR 75 (!), каталожная стоимость USP RS (50 мг) USD 1110 (!), каталожная стоимость ФСО ГФУ (50 мг) UAH 1100 — т.е. менее USD 140 (!). Гиперозид очень часто используется для стандартизации содержания флавоноидов. Учитывая невысокую стоимость растительного сырья, в странах СНГ проводить анализ возможно только с использованием ФСО ГФУ гиперозида.

ЕФ во многих случаях для растительного сырья / препаратов из растительного сырья отказывается от использования ФСО и допускает применение коммерчески доступных реактивов (пример представлен в таблице).

Таблица

Реактивы, необходимые для анализа корней эхинацеи пурпурной

Раздел монографии	Наименование	Стоимость за 1 фасовку (указана минимальная)
Идентификация, С	Caffeic acid	2 г EUR 10
	Cynarin	5 мг EUR 195
	Echinacoside	10 мг EUR 117
Идентификация, Е	b-Sitosterol	10 мг EUR 181
	N-isobutyl-dodecatetraenamide	1 мг EUR 97
<b>Итого:</b>		<b>EUR 600</b>

В связи с этим Фармакопейный центр Украины проводит следующую политику: для анализа растительного сырья аттестуется ФСО ГФУ сухого экстракта, содержащего все компоненты, которые заявляются как маркеры, характеризующие подлинность растительного сырья. В случае использования ФСО ГФУ экстракта эхинацеи пурпурной затраты на стандартные образцы / реактивы более чем в 10 раз ниже, чем при использовании импортных реактивов.

**Система поставки ФСО ГФУ.** Оперативность поставки СО является критическим фактором для всех пользователей СО ЛС, и особенно для контролирующих органов. Обычно форс-мажорная доставка импортных СО ведет к удорожанию их в разы, поэтому данной услугой в Украине пользуются чрезвычайно редко. Как правило, в целях удешевления поставщик формирует достаточно большой заказ на импортные СО, в результате чего поставка затягивается на 30–60 дней. Понятно, что это практически делает невозможным использование импортных СО для оперативного контроля качества ЛС на рынке страны. ФСО ГФУ поставляются в течение двух недель после оплаты. В случае форс-мажора имеется техническая возможность поставки ФСО ГФУ за одни сутки для большинства городов Украины и соответственно двух – трех суток для других стран СНГ. Такая поставка производится по договоренности с заказчиком и обычно не сопровождается удорожанием ФСО ГФУ.

### Создание системы РСО фармацевтических предприятий

В СССР была принята принципиально иная система фармацевтических СО:

- при наличии ФСО не допускалось использование СО любого другого статуса,
- все другие локальные СО (РСО) лаборатория аттестовала как первичные (в основном по результатам титрования).

В то же время, в соответствии с современной системой РСО аттестуют путем сравнения с соответствующим ФСО (т. е. как вторичный СО).

Современные принципы использования РСО преследуют достаточно очевидные цели: уменьшить потребность в официальных СО для рутинного анализа, и в то же время обеспечить прослеживаемость результатов анализа к официальным СО. Понятно, что существовавшая ранее система принципиально не могла решить проблем использования СО в рутинных анализах. Решение данных задач потребовало разработки современной системы аттестации локальных СО (РСО предприятия).

Разработанные принципы аттестации ФСО ГФУ были успешно применены к аттестации РСО. Были разработаны

соответствующие процедуры аттестации РСО и система документации [1]. На основе наших исследований в Украине на крупнейших фармацевтических предприятиях внедрена полноценная система аттестации РСО, отвечающая требованиям GMP (более 10 предприятий).

### Тестовые образцы для проведения ППТ

Участие лабораторий в ППТ является обязательным элементом обеспечения качества результатов анализа для любых аналитических лабораторий, в том числе и фармацевтических [4]. Проведение ППТ требует использования специальных СО — ТО. ТО следует рассматривать как ЛС, которое анализирует лаборатория. При этом ТО во многом подобны СО — для них необходимо присваивать аттестованное значение (приписное значение), изучать однородность и стабильность.

Разработанные подходы были успешно использованы при аттестации ТО для проведения ППТ. В 2013 г. Фармакопейным центром Украины проводится юбилейный 10 раунд ППТ. В предшествующих раундах ППТ принимали участие лаборатории контроля качества ЛС Украины, стран СНГ, а также стран Европейского сообщества. В настоящее время программа ППТ, проводимая Фармакопейным центром Украины, является единственной программой в странах СНГ (и при этом одной из самых крупных в мире — число участвующих лабораторий в последних раундах превышает 50). На данный момент ТО аттестованы более чем для 20 различных методов анализа, и после проведения раунда ППТ могут использоваться для внутрилабораторного обучения и тестирования персонала.

### Аттестация других СО для обеспечения качества результатов анализа

Разработанная система была успешно применена для аттестации СО, используемых для контроля качества результатов анализа. По запросу заказчиков аттестовано порядка 10 ФСО ГФУ для валидации методов анализа (в основном «прямых» методов). Аттестованы ФСО для верификации оборудования (температура плавления и др.). Проводятся обучающие семинары для персонала лаборатории по базовым операциям пробоподготовки

с тестированием по методу количественного определения (спектрофотометрия и титрование), определения примесей (тонкослойная хроматография) и др.

### Заключение

В настоящее время Украина является единственной из стран СНГ, в которой все виды фармацевтических СО являются национальными. СО ГФУ благодаря широкой номенклатуре, ценовой политике и оперативности поставки обеспечивают Государственный контроль качества ЛС. ФСО ГФУ благодаря охвату по номенклатуре наиболее востребованных ЛС получают все большее распространение за пределами Украины. В этом плане

создание таможенного союза стран СНГ должно сыграть положительную роль в распространении ФСО ГФУ.

Создание системы РСО, отвечающей требованиям GMP, позволило решить проблемы использования СО в рутинном анализе.

С развитием требований к обеспечению качества результатов анализа роль СО существенно возрастает. Относительно новым направлением является использование специальных СО для обеспечения качества результатов анализа. В настоящее время Фармакопейный центр Украины обеспечивает аттестацию СО для всех направлений, необходимых в фармацевтическом анализе ЛС.

### Список литературы

1. Аттестация стандартных образцов. Сообщение 1. Аттестация вторичных стандартных образцов для количественного хроматографического анализа лекарственных средств / А. И. Гризодуб, М. Г. Левин, Д. А. Леонтьев [и др.] // Фармаком. — 1999. — № 2. — С. 46–51.
2. ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» [Электронный ресурс] / офиц. сайт Фармакопейного центра — Текст. дан. — Харьков, 2010. — Режим доступа: <http://www.sphu.org/> (дата обращения: 10.07.2013) — Название с экрана.
3. Леонтьев Д. А. Создание национальной системы стандартных образцов лекарственных средств в Украине / Д. А. Леонтьев // Фармаком. — 2012. — № 1–2. — С. 25–32.
4. Леонтьев Д. А. Фармацевтические стандартные образцы / Д. А. Леонтьев // Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества ЛС. Под ред. чл.-кор. НАН Украины В. П. Георгиевского — Х. : изд. НТМТ, 2012. — Т. 3. — С. 1064–1118.
5. Стандартные образцы. Государственная Фармакопея СССР : вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. Ред. кол. М. Д. Машковский, Э. А. Бабаян, А. Н. Обоймакова, В. М. Булаев [и др.]. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1990. — С. 60.
6. Сур С. В. Программы профессионального тестирования как средство стандартизации работы лабораторий по контролю качества лекарственных средств / С. В. Сур // Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества ЛС. Под ред. чл.-кор. НАН Украины В. П. Георгиевского — Х. : Изд. «НТМТ», 2012. — Т. 3. — С. 1178–1219.

## Резюме

### Национальная система фармацевтических стандартных образцов лекарственных средств в Украине

*Д. А. Леонтьев*

В статье приведены данные о системе фармацевтических стандартных образцов (ФСО) лекарственных средств (ЛС) в Украине. Приведена краткая историческая информация о разработке и создании данной системы, классификация ФСО и области их применения в фармацевтической отрасли.

С учетом того, что Украина гармонизировала систему фармацевтического производства и контроля качества ЛС с международными стандартами, разработка и поддержание собственной системы ФСО Государственной Фармакопеи Украины является одной из приоритетных задач в обеспечении независимого контроля качества ЛС в государстве.

**Ключевые слова:** фармакопейные стандартные образцы, Государственная Фармакопея Украины.

### The National System of Pharmaceutical Reference Standards of Medicinal Products in Ukraine

*D. A. Leontiev*

The article presents data on the system of pharmaceutical reference standards (PRS) of medicinal product (MP) in Ukraine. Summary history information on the development and establishing of this system, PRS classification and areas of their application in pharmaceutical industry are presented.

Considering that Ukraine has harmonized the system of pharmaceutical manufacturing and quality control of MP with international standards, the development and maintenance of the national PRS system of the State Pharmacopoeia of Ukraine is one of the priorities in providing an independent quality control of MP in the country.

**Key words:** pharmaceutical reference standards, the State Pharmacopoeia of Ukraine.

## Summary

### Національна система фармацевтичних стандартних зразків лікарських засобів в Україні

*Д. А. Леонтьєв*

У статті наведено дані про систему фармацевтичних стандартних зразків (ФСЗ) лікарських засобів (ЛЗ) в Україні. Подано коротку історичну довідку про розробку і створення даної системи, класифікацію ФСЗ і сфери їх застосування у фармацевтичній галузі.

З урахуванням того, що Україна гармонізувала систему фармацевтичного виробництва та контролю якості ЛЗ з міжнародними стандартами, розробка та підтримка власної системи ФСЗ Державної Фармакопеї України є одним із пріоритетних завдань у забезпеченні незалежного контролю якості ЛЗ у державі.

**Ключові слова:** фармакопейні стандартні зразки, Державна Фармакопея України.